



TITLE:

シスプラチン特異的腎毒性発現機構の解明に関する研究(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

張, 昀鵬

CITATION:

張, 昀鵬. シスプラチン特異的腎毒性発現機構の解明に関する研究. 京都大学, 2020, 博士(薬科学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22399>

RIGHT:

許諾条件により本文は2021-03-23に公開

京都大学	博 士（ 薬科学 ）	氏 名	張 昀鵬
論文題目	シスプラチン特異的腎毒性発現機構の解明に関する研究		
<p>白金系抗がん薬は様々な種類の腫瘍細胞に対して毒性を示す一方で、シスプラチンのみが腎毒性を誘発する。カルボプラチンおよびネダプラチンは、腎臓の近位尿細管上皮細胞において特異的に発現する有機カチオントランスポータ 2 (OCT2)により輸送されないため、腎臓に蓄積せず、腎毒性を誘発しないことが示された。一方、オキサリプラチンはシスプラチンと同様に OCT2 によって輸送される。白金系抗がん薬の細胞毒性発現機序は共通であるにも関わらず、シスプラチンが特異的に腎毒性を発症する機序は不明である。これを解明するために申請者は、シスプラチンとオキサリプラチンの薬物動態学のおよび薬力学的な相違を明らかにするために、in vitro 実験系および in vivo 実験系を用いて比較検討を行い、以下の新知見を得た。</p>			
<p>第Ⅰ章 薬物排出トランスポータに着目したオキサリプラチンの腎蓄積と毒性発現</p> <p>Multidrug and toxin transporter 1 (Mate1)は近位尿細管上皮細胞に発現し、カチオン性薬物の排出を司る。これまでに、Mate1 ノックアウト (KO) マウスにおいてシスプラチンの腎毒性が増強されることを報告している。また、ヒト Mate1 およびラット Mate1 がオキサリプラチンを輸送することを確認している。本章では、オキサリプラチンの腎蓄積に与える Mate1 の役割について、マウス Mate1 発現細胞と Mate1 KO マウスを用いて検討を行った。Mate1 を過剰発現したヒト胎児腎由来 HEK293 細胞を用いて、オキサリプラチンの輸送を検討したところ、マウス Mate1 はオキサリプラチンを輸送しないことが判明した。さらに、KO マウスにオキサリプラチン 0.5 mg/kg を静脈内投与した 1 時間後の組織内の白金の蓄積量もしくは、オキサリプラチン 20 mg/kg を腹腔内投与した 3 日後の腎機能、肝機能の変化を測定し検討した。血清中および腎組織中の白金の蓄積量は野生型と比べて有意な差は認められなかった。この蓄積量は既報のシスプラチンの蓄積量と同程度であった。しかし、血清クレアチニン値、血中尿素窒素値、Kidney injury marker-1 などの腎障害のマーカーは変動しなかった。以上より、Mate1 が機能せずとも、オキサリプラチンは腎毒性を誘発しないことが明らかとなった。</p>			
<p>第Ⅱ章 シスプラチン特異的な腎毒性発現に関わる分子機序の解明</p> <p>シスプラチン特異的な腎毒性発現には薬物動態学的特性だけでは説明できない。本章では薬力学的特性に着目し、ブタ腎由来上皮 LLC-PK1 細胞を用いてシスプラチンとオキサリプラチンの比較実験を行った。一般的な細胞毒性評価系である乳酸脱水素酵素遊離評価では、両薬物は同程度の細胞毒性を示した。他方、上皮細胞障害の指標に用いられる Fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran を用いた細胞間隙透過性評価では、シスプラチンを処置した細胞層の間隙透過性のみが顕著に上昇した。すなわち、シスプラチン特異的な腎毒性発現を in vitro で再現できた。シスプラチンもしくはオキサリプラチン処置後の Protein kinase C (PKC)活性は、細胞間隙透過性実験の結果と同様に、シスプラチンのみで上昇した。さらに、種々の PKC 阻害薬を併用することにより、シスプラチンによって上昇した細胞間隙透過性が抑制され、PKC 活性も低下した。最後に、シスプラチンによる細胞間隙透過性の上昇は、OCT2 阻害薬であるシメチジンにより抑制されることを確認した。以上より、オキサリプラチンとは異なりシスプラチンは、尿細管上皮細胞において特異的に PKC 活性を上昇させ、腎障害を誘発することが示唆された。</p>			
<p>以上、申請者はシスプラチンとオキサリプラチンの腎毒性発現の差異は、薬物動態ではなく薬力学的相違に起因することを明らかにした。シスプラチンは尿細管上皮細胞において PKC を活性化し、特異的な腎毒性を誘発することが示された。さらに、薬剤性腎毒性発現の in vitro 評価は、一般的な細胞毒性評価系ではなく、細胞間隙透過性が指標になることが示唆された。本研究の成</p>			

果は、シスプラチンによる腎毒性に対する新たな予防法の開発に貢献するとともに、腎毒性を有さない新たな白金系抗がん薬の開発にもつながる有用な情報を提供するものとする。

(論文審査の結果の要旨)

シスプラチンは重篤な腎障害を惹起するが、オキサリプラチンはほとんど起こさない。この両抗がん薬の腎毒性発現の差異を解明する研究である。申請者は、その差異の原因を、薬物動態ではなく薬力学的相違に起因することを明らかにした。シスプラチンは尿細管上皮細胞においてPKCを活性化し、特異的な腎毒性を誘発することが示された。さらに、薬剤性腎毒性発現のin vitro評価は、一般的な細胞毒性評価系ではなく、細胞間隙透過性が指標になることを示唆した。本研究の成果は、シスプラチンによる腎毒性に対する新たな予防法の開発に貢献するとともに、腎毒性を有さない新たな白金系抗がん薬の開発にもつながる有用な情報を提供するものと評価される。

よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、令和2年2月5日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。